



⑪ Numéro de publication : 0 499 521 A1

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : 92400341.1

⑳ Date de dépôt : 11.02.92

⑥ Int. Cl.⁵ : C07D 207/16, C07D 233/54,
C07D 471/04, C07C 233/47,
C07C 235/06, C07F 9/38,
C07F 9/40, C07F 9/30

③① Priorité : 11.02.91 FR 9101502

④③ Date de publication de la demande :
19.08.92 Bulletin 92/34

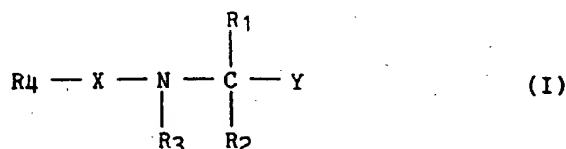
④④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT
SE

⑦① Demandeur : ADIR ET COMPAGNIE
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur : Vincent, Michel
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)
Inventeur : Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : Portevin, Bernard
6 rue Frédéric Passy
F-78990 Elancourt (FR)
Inventeur : Boutin, Jean-Albert
22 esplanade des Courtieux
F-92150 Suresnes (FR)
Inventeur : Atassi, Ghanem
4 rue Joséphine
F-92400 Saint-Cloud (FR)

⑤④ Nouveaux Inhibiteurs de N-myristoyltransférase, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

⑤⑦ L'invention concerne les composés de formule (I) :



utilisables en tant qu'inhibiteurs de N-myristoyltransférase, dans laquelle
R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) substitué ou non, phényle substitué ou non, cycloalkyle (C₃-C₇) méthyle, (imidazolyl-2-yl)méthyle substitué ou non, (indol-3-yl)méthyle substitué ou non, (1-azaindolizin-2-yl)méthyle,
R₂, R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆), ou bien quand R₁ représente un atome d'hydrogène R₂ et R₃ forment avec les atomes de carbones et d'azote auxquels ils sont attachés, un hétérocycle mono, bi ou tricyclique,
X représente un groupement -CO-, -SO₂-, -PO(OH)-,
Y représente un groupement -COR₅ ou -POR₆R₆,
R₄ représente un groupement alkyle (C₆-C₂₁) linéaire ou ramifié, substitué ou non dans lequel, selon le cas, un ou plusieurs groupements méthylènes peuvent être remplacés par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p.phénylène, leurs isomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
Médicaments.

EP 0 499 521 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

La présente invention a pour objet de nouveaux inhibiteurs de N-myristoyltransférase, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Il est connu de l'art antérieur, que le groupement amino N-terminal des protéines est bloqué par des groupements acétyle, pyroglutamyle et formyle. Or, SHOJI et Coll. ont mis en évidence que l'acide myristique était lié par une liaison covalente au groupement N-terminal des sous-unités catalytiques de la protéine kinase AMP cyclique dépendante (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1982), 79, 6123-6131).

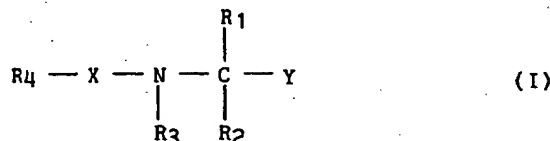
L'existence de ce groupement myristoyl terminal a depuis lors été montré dans diverses autres protéines comme la calcineurine B (AITKEN et Coll, Febs Letters, (1982), 150, n° 2, 314-318) ou la tyrosine protéine kinase (TPK) (BUSS et SEFTON, J. Virol, (1985), 53, 7-12).

Dans le domaine des oncogènes également, BISHOP a mis en évidence qu'une protéine transformante subissait une myristoylation lors de la maturation. Il a d'ailleurs été montré depuis que cette étape de maturation passant par une myristoylation était essentielle au pouvoir transformant de cette protéine (KAMPS, BUSS et SEFTON, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1985), 82, 4625-4628). Ce concept a dès lors été généralisé à de nombreuses autres protéines transformantes d'origine virale (RHEE et HUNTER, J. Virol., (1987), 61, 1045-1053). Cette maturation est catalysée par une enzyme appelée N-myristoyltransférase (NMT) mise en évidence dans la levure par TOWLER et GLASER (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1986), 83, 2812-2816).

Or, la NMT ne reconnaît pratiquement comme cosubstrat que l'acide myristique d'une part et d'autre part, comme substrat, les protéines comportant une glycine comme dernier acide aminé du côté N-terminal, avec participation de la séquence peptidique jouxtant cette glycine (participation de 7 amino-acides).

Ainsi, la myristoylation du résidu glycine N-terminal de certaines protéines joue un rôle très important sur certains mécanismes intervenant dans la transformation des cellules et le contrôle de leur prolifération. Il a d'ailleurs été montré par SHOJI et Coll. (brevets japonais JP 63-146851, JP 62-255810 et JP 62-126384) que la myristoylglycine ou des dérivés oligopeptidiques possédait un effet inhibiteur contre la transformation ou la prolifération cellulaire ou la multiplication de rétrovirus.

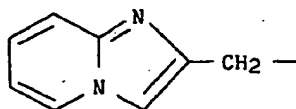
L'invention concerne plus spécifiquement les composés de formule (I)



dans laquelle :

R₁ représente

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou (CH₃-CH₂-O)₂PO-CH₂-),
- un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- un groupement cycloalkyle (C₃-C₇) méthyle,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement benzyle, benzhydriyle, trityle, benzyloxyméthyle, tosyl, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phényle,
- un groupement (1-azaindolin-2-yl) méthyle de formule :



R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
ou bien

lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène,
 R_2 et R_3 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont respectivement attachés, l'un quelconque des hétérocycles suivants :

5

10

15

20

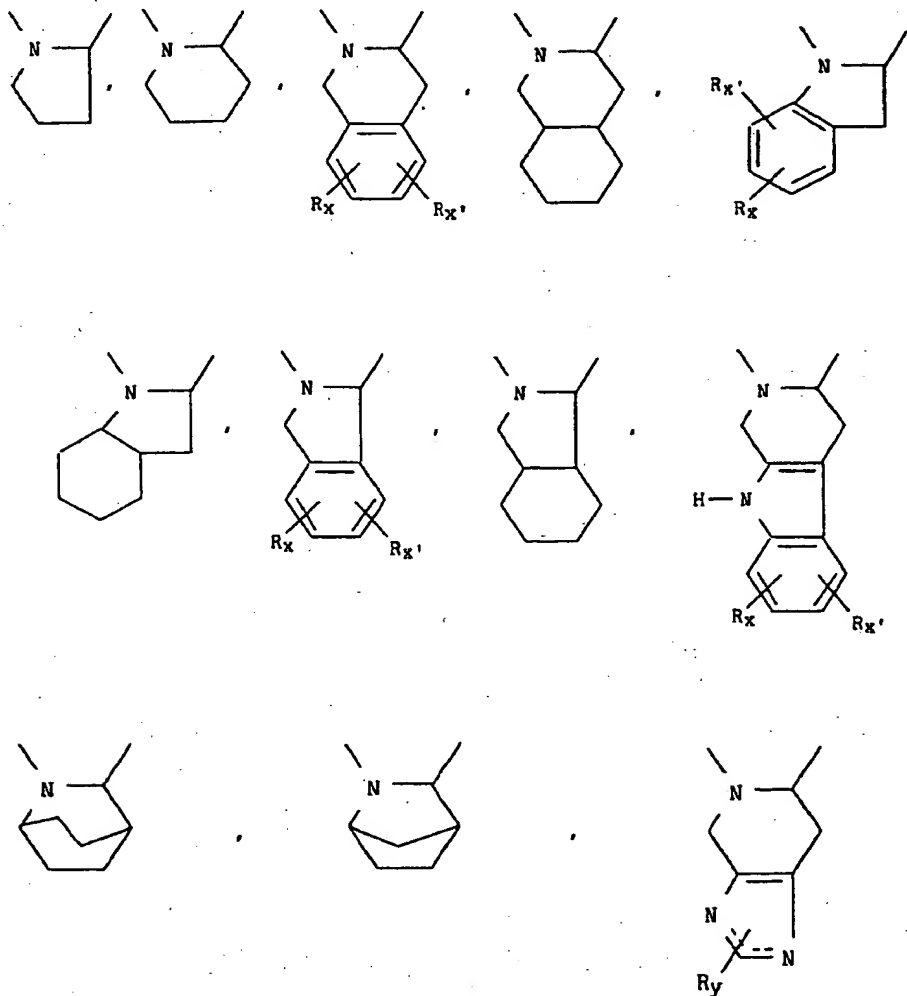
25

30

35

40

45

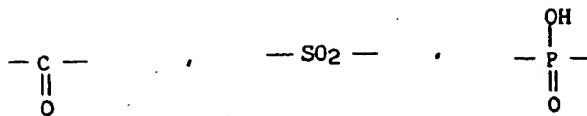


50

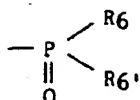
55

R_x et R_x identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, un atome d'halogène, ou bien R_x et R_x , lorsqu'ils sont situés sur deux carbones adjacents, forment un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy.

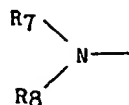
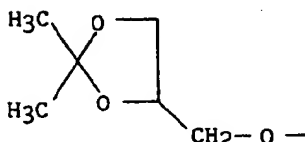
R_y représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, un groupement aryle, un groupement aralkyle, un groupement aryle, un groupement arylsulfonyl, X représente l'un quelconque des groupements suivants :



Y représente un groupement — CO — R₅ ou



R₅ représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, H₂N-CO-CH₂O-, HO-CH₂-CHOH-CH₂O-,



R₇ et R₈ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés un cycle pyrrolidine, pinéridine, morpholine ou pipérazine.

R₆ et R₆' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₄ représente :

1 un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel l'un au moins des groupements méthylènes est remplacé par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p-phénylène,

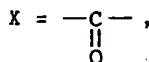
dans le cas où :

soit R₁ représente

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un groupement hydroxy),
- un groupement phényle non substitué,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement méthyle

et

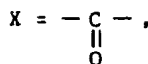
R₂ = H, R₃ = H,



Y = CO R₅ (R₅ = OH, alkoxy)

soit R₂ et R₃ forment avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont attachés un cycle proline et

$R_1 = H,$



$Y = -CO- R_5$ ($R_5 = OH, \text{alkoxy}$)

2 Dans les autres cas :

un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylènes peuvent être remplacés par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p-phénylène,

leurs isomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

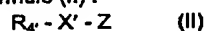
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la tertbutylamine...

L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé :

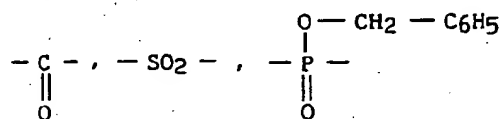
1/ dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical $R_4 = R_4$ dans lequel aucun groupement méthylène n'est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

en ce que l'on condense un composé de formule (II) :



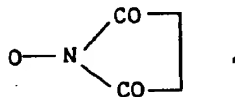
dans laquelle :

X' représente un groupement



R_4 représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone, non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne, et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylène peuvent être remplacés par un groupement p-phénylène,

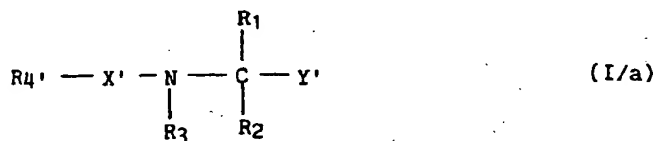
Z représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement aralkoxy, ou un groupement



sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant :



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I et Y' représente un groupement $-CO_2H$, $-CO(alkoxy)$ ou $-PO(alkoxy)_2$,
pour conduire après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I)

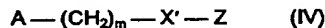


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X' et Y' ont la même signification que précédemment,

2/ dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical $R_4 = R_4' = CH_3-(CH_2)_n-$ dans lequel l'un au moins des groupements méthylène est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

en ce que l'on condense :

un composé de formule (IV)



dans laquelle :

X' et Z ont la même signification que précédemment,

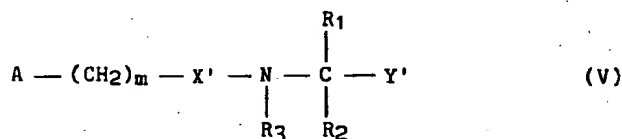
A représente un atome d'halogène, un groupement méthyloxy ou un groupement tosyloxy,

m est inférieur ou égal à $n-1$,

et l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-CH(CH_3)-$ ou un groupement $-C(CH_3)_2-$,

sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant telle que définie précédemment,

pour conduire à un composé de formule (V)



dans laquelle A , m , X' , R_1 , R_2 , R_3 et Y' sont définis comme précédemment,

qui est mis en réaction avec un dérivé de formule (VI)



dans laquelle :

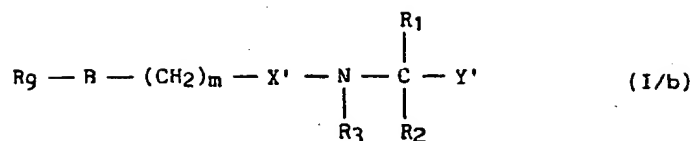
R_4 représente un groupement $CH_3-(CH_2)_p-$ non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthynyle et dans lequel l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-CH(CH_3)-$ ou un groupement $-C(CH_3)_2-$,

B représente un atome d'oxygène ou de soufre,

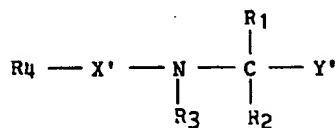
M représente un métal choisi parmi sodium, potassium ou césium,

p est tel que la somme $m + p$ est inférieure ou égale à $n-1$,

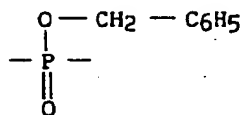
pour conduire, après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



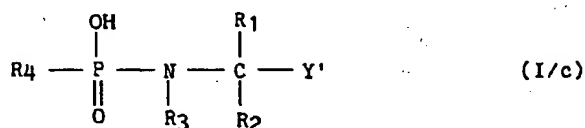
dans laquelle R_9 , B , m , X' , R_1 , R_2 , R_3 et Y' sont définis comme précédemment, dérivés de formule (I/a) et (I/b), que l'on peut écrire de manière simplifiée :



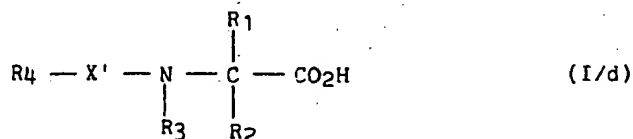
qui
a dans le cas où X' représente

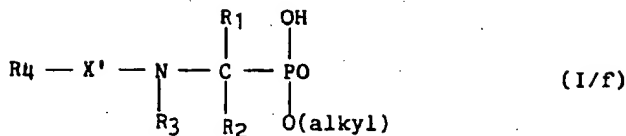
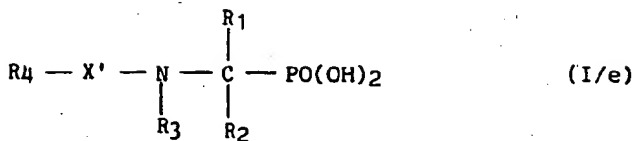


peuvent être transformés par hydrogénation catalytique, en composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

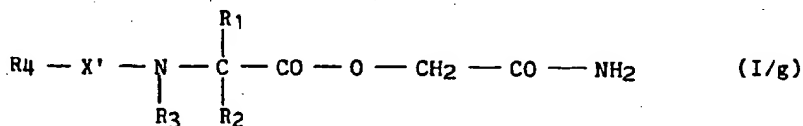


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et Y' ont la même signification que précédemment, b dans le cas où Y' représente un groupement $-CO(alkoxy)$ ou $-PO(alkoxy)_2$ peuvent être saponifiés de manière totale ou partielle pour conduire respectivement aux composés de formules (I/d), (I/e) et (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

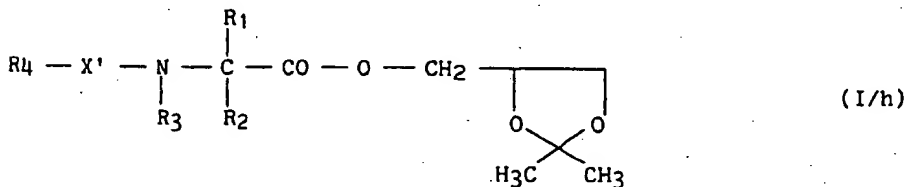




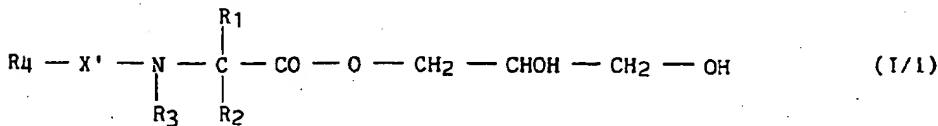
dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X' ont la même signification que précédemment, c dans le cas où Y' représente un groupement $-CO_2H$ peuvent être transformés, en présence de carbonate de césium à l'aide de chloroacétamide, en composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et X' ont la même signification que précédemment, d dans le cas où Y' représente un groupement -CO₂H, peuvent être estérifiés à l'aide d'isopropylidène glycérol, en composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (I/h) qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, composés de formules (I/a) à (I/l) qui peuvent être purifiés, le cas échéant, par une technique classique de purification, dont les isomères peuvent être séparés selon une technique classique de séparation, et que l'on

peut transformer en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I), outre le fait qu'ils soient nouveaux possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes.

Ce sont de puissants inhibiteurs de la myristoylation de protéines telles que gag par le biais de l'enzyme responsable de cette myristoylation, c'est-à-dire la N-myristoyltransférase (NMT).

Or la NMT se trouve localisée dans de nombreuses sources biologiques ; elle peut être soit d'origine cytosolique soit d'origine microsomale comme l'ont montré J.A. BOUTIN et coll. (BIOCHEMICAL Journal, 1990, soumis). L'enzyme microsomale reconnaît de nombreuses protéines endogènes, produits d'oncogènes ou protéines structurales de virus. L'enzyme cytosolique, quant à elle, reconnaît plus difficilement les protéines endogènes.

Or les composés de l'invention sont non seulement reconnus par l'enzyme microsomale mais également par l'enzyme cytosolique. Ils inhibent à la fois et de manière surprenante les activités microsomales et cytosoliques.

L'utilisation des composés de l'invention en tant qu'inhibiteurs de NMT conduit à une inhibition de l'activité de cette enzyme nettement supérieure à celle de composés décrits dans l'art antérieur comme inhibiteurs de la prolifération de cellules cancéreuses et de rétrovirus.

En effet, une étude approfondie de l'influence exercée par les composés de l'invention sur la prolifération et la transformation cellulaire a été réalisée à partir de cellules cancéreuses d'origine murine (L1210) ou d'origine humaine (HL60). Après extraction de l'enzyme de ce milieu biologique et mesure de son activité, il apparaît que l'addition de composés de l'invention inhibe fortement son activité.

De plus, les composés de l'invention présentent une activité cytotoxique sur des cellules cancéreuses en culture telles que L1210 (d'origine murine) ou HL60 (d'origine humaine). Cette cytotoxicité s'est révélée être nettement supérieure à celle due à la N-myristoylglycine sur ces cellules.

D'autre part, les composés de l'invention protègent, par le biais de cette inhibition d'activité de la NMT, des cellules de lymphocytes T humains (CEM) en culture de l'infection par le virus HIV-1.

Ainsi, cette inhibition d'activité est d'autant plus intéressante que cette enzyme joue un rôle prépondérant, en particulier dans la maturation soit de protéines transformantes impliqués dans certains cancers, soit de protéines elles-mêmes impliquées dans la maturation de virus.

Les composés de l'invention ont donc potentiellement des applications dans le traitement du cancer et/ou de maladies virales dont la maturation implique une myristoylation comme le SIDA, l'herpes, l'hépatite B, l'influenza, la polyomyélite ou les leucémies.

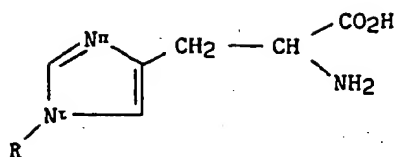
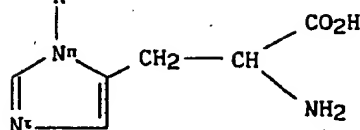
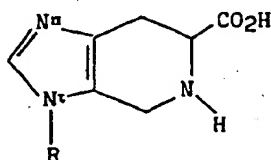
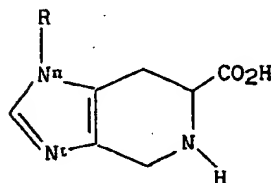
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, etc...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 100 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les positions des substituants de l'histidine et de la spinacine des exemples sont notées de la manière suivante :

(N¹-R)histidine(N¹-R)histidine(N¹-R)spinacine(N¹-R)spinacine

La préparation indiquée ci-dessous ne permet pas d'obtenir les composés de l'invention. En revanche, elle conduit à un produit de départ utile dans la synthèse de produits de l'invention.

Préparation A : (Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)alanine

STADE 1 : 2-Hydroxyméthylimidazo[1,2-a]pyridine

Dans un ballon sous atmosphère d'azote, on introduit 200 ml de tétrahydrofurane, 120 mmoles d'hydruure de lithium-aluminium puis en 40 minutes, sous agitation, 120 mmoles de 2-carbéthoxyimidazo[1,2-a]pyridine préparé selon la méthode décrite par J.G. LOMBARDINO (J. Org. Chem., 30, 2403-2407, 1965) en solution dans 150 ml de tétrahydrofurane. L'agitation est maintenue 20 heures à température ambiante. Le mélange est hydrolysé par 50 ml d'isopropanol puis par 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après évaporation à sec, le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice (solvant d'élution : dichlorométhane/ méthanol : 95/5).

Rendement : 31 %

STADE 2 : Chlorhydrate de 2-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine

Dans un ballon, on introduit 40 ml de chlorure de thionyle puis, par fractions, 34 mmoles du produit obtenu au stade précédent. L'ensemble est porté à reflux 20 minutes puis évaporé à sec. Le résidu est repris par 100 ml de toluène et évaporé, puis à nouveau repris par 50 ml d'isopropanol. Le précipité est alors filtré puis lavé par du dichlorométhane.

Rendement : 61 %

STADE 3 : (Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)alanine

Dans un ballon, on introduit 100 ml d'éthanol puis, par fractions, 0,056 at.g. de sodium. Quand le sodium a réagi, 8,05 g d'acétamidomalonate d'éthyle sont ajoutés et l'ensemble est agité en laissant revenir la tem-

température à 20°C. On ajoute alors, en 10 minutes, par fractions, 19 mmoles du produit obtenu au stade précédent. L'agitation est maintenue 18 heures à température ambiante. Après évaporation de l'éthanol, 200 ml d'acide chlorhydrique N sont ajoutés. Cette phase aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle puis alcalinisée par du carbonate de sodium et extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée à l'eau puis évaporée. Le produit attendu, obtenu sous forme de base, est hydrolysé sous forme de chlorhydrate par reflux pendant 6 heures dans de l'acide chlorhydrique 6N, évaporation à sec, reprise par de l'eau et fixation sur résine. Il est élué par de l'ammoniaque à 10 % qui est alors évaporé.
Rendement : 74 %

10 Exemple 1 : N-Myristoyl-3-(S)-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoquinoléine

Stade 1 : Myristate de N-hydroxysuccinimide

60 mmoles de N-hydroxysuccinimide sont dissoutes sous agitation dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute alors une solution de 60 mmoles d'acide myristique dans 100 ml d'acétate d'éthyle puis 60 mmoles de cyclohexylcarbodiimine. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, la dicyclohexylurée formée est filtrée et le filtrat est évaporé. Le produit attendu est obtenu après recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 75 %

Point de fusion : 83°C

Stade 2 : N-Myristoyl-3-(S)-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoquinoléine

En utilisant la méthode décrite par Y. LAPIDOT et S. RAPPOPORT (J. of Lipid. Research, 8, 142-145, 1967), on obtient à partir du produit décrit au stade précédent et de la 3-(S)-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydro-isoquinoléine, le produit attendu qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (solvant d'élution : CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

Rendement : 50 %

Infrarouge (nujol) :
 ν_{OH} entre 3000 et 2300 cm⁻¹
 ν_{CO} acide : 1720 cm⁻¹
 ν_{CO} amide : 1640 cm⁻¹

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	74,38	9,62	3,61
trouvé	74,47	9,72	3,61

Les exemples 2 à 14, 17, 18, 20, 22, 28 à 34, 56 à 59 ont été synthétisés à partir de matières premières décrites dans la littérature selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1.

Exemple 2 : N-Myristoyl-3-(S)-carboxy-2-azabicyclo [2.2.2] octane

Rendement : 16 %

Infrarouge (nujol) :
 ν_{OH} entre 3700 et 2000 cm⁻¹
 ν_{CO} acide : 1740 cm⁻¹
 ν_{CO} amide : 1650 cm⁻¹

50 Exemple 3 : N-Myristoyl-2-carboxy-(2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole

Rendement : 44 %

Infrarouge (nujol) :
 ν_{OH} entre 3700 et 2250 cm⁻¹
 ν_{CO} acide : 1740 cm⁻¹
 ν_{CO} amide I : 1640 cm⁻¹
 ν_{CO} amide II : 1600 cm⁻¹

Exemple 4 : N-Myristoyl-1-carboxyisoindoline

Rendement : 54 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{OH} entre 3500 et 2200 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1743 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1603 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	73,96	9,44	3,75
trouvé	73,60	9,43	3,76

Exemple 5 : N-Myristoyl-(N'-benzyl)-(S)-histidine

Rendement : 28 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3300 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3200 et 1800 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1700 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1640 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,17	9,07	9,22
trouvé	70,74	9,35	9,25

Exemple 6 : N-Myristoyl-(N'-tosyl)-(S)-histidine

Rendement : 55 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} entre 3600 et 2400 cm^{-1}
 ν_{CO} carboxylate et amide = 1640 cm^{-1}

Exemple 7 : N-Myristoyl-(N'-trityl)-(S)-histidine

Rendement : 65 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{OH} et ν_{NH} : vers 3300 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1651 cm^{-1}

Exemple 8 : N-Myristoyl-(N'-benzyloxyméthyl)-(S)-histidine

Rendement : 49 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3317 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 2500 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1714 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1645 cm^{-1}
 Point de fusion : 128°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,25	8,92	8,65
trouvé	68,72	8,88	8,53

Exemple 9 : N-Myristoyl-(4-hydroxy-3,5-di-terbutylphényl)alanine

Rendement : 36 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{OH} phénol : 3630 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3600 et 2300 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1730 cm^{-1}

Exemple 10 : N-Myristoyl- α -éthylphénylglycine

Rendement : 31 %
 Point de fusion : 128°C
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3400 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3200 et 1800 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1690 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1620 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1520 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	73,99	10,09	3,60
trouvé	73,54	10,26	3,62

Exemple 11 : N-Myristoyl-p.(diéthylphosphonométhyl)phénylalanine

La p.(diéthylphosphonométhyl)phénylalanine utilisée est décrite par I. MARSEIGNE et B.P. ROQUES (J. Org. Chem., 53, 3621-3624, 1988).

Rendement : 11 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3600 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3500 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1720 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1640 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1520 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	63,98	9,20	2,66
trouvé	63,94	9,20	2,49

Exemple 12 : N-Myristoyl- α -méthylphénylalanine

Rendement : 62 %
 Infrarouge : ν_{NH} : 3290 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3300 et 2300 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1720 cm^{-1}

EP 0 499 521 A1

$\nu_{\text{CO amide}}$: 1620 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

5	C %	H %	N %
---	-----	-----	-----

ν_{CO} amide : 1580 cm^{-1}

Exemple 17 : Acide 1-myristoylamino-2-phényléthanephosphinique

L'acide 1-amino-2-phényléthanephosphinique utilisé est décrit dans J. Chem. Soc., Perkin Trans, **1**, 2845-2853, 1984. Purification par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle.

Rendement : 81 %

Point de fusion : 108°C

Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3290 cm^{-1}

ν_{OH} entre 3100 et 2000 cm^{-1}

ν_{CO} amide \approx 1650 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	66,81	9,68	3,64
trouvé	66,76	9,57	3,54

Exemple 18 : Myristoylaminoéthánephosphonate de diéthyle

Rendement : 60 %

Infrarouge : ν_{NH} : 3280 cm^{-1}

ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1}

ν_{CO} amide II : 1550 cm^{-1}

Exemple 19 : Acide myristoylaminoéthánephosphonique

En procédant comme dans l'exemple 15 mais en saponifiant le composé décrit dans l'exemple 18, on obtient le produit attendu.

Rendement : 58 %

Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3260 cm^{-1}

ν_{OH} entre 3500 et 2000 cm^{-1}

ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1}

ν_{CO} amide II : 1550 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	56,06	10,03	4,35
trouvé	56,38	10,36	4,33

Exemple 20 : 1-(S)-Myristoylaminoéthánephosphonate de diéthyle

Rendement : 55 %

Exemple 21 : Acide 1-(S)-myristoylaminoéthánephosphonique

En procédant comme dans l'exemple 15 mais en saponifiant le composé décrit dans l'exemple 20, on obtient le produit attendu.

Rendement : 49 %

Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3280 cm^{-1}

ν_{OH} entre 3600 et 2000 cm^{-1}

ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1}

ν_{CO} amide II : 1540 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	57,29	10,22	4,17
trouvé	57,50	10,13	4,08

Exemple 22 : 1-(R)-Myristoylaminoéthanephosphonate de diéthyleRendement : 52 %Exemple 23 : Acide 1-(R)-myristoylaminoéthanephosphonique

En procédant comme dans l'exemple 15 mais en saponifiant le composé décrit dans l'exemple 22, on obtient le produit attendu.

Rendement : 41 %Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3280 cm^{-1} ν_{OH} entre 3500 et 2000 cm^{-1} ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1} ν_{CO} amide II : 1540 cm^{-1} Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	57,29	10,22	4,17
trouvé	57,21	10,10	4,02

Exemple 24 : N-Myristoyl-(S)- β -cyclohexylalanine

La (S)- β -cyclohexylalanine est préparée selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 15 (8), 794, 1972.

Rendement : 60 %Point de fusion : 88°CInfrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3340 cm^{-1} ν_{OH} entre 3300 et 2000 cm^{-1} ν_{CO} acide : 1720 cm^{-1} ν_{CO} amide I : 1620 cm^{-1} ν_{CO} amide II : 1560 cm^{-1} Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	72,39	11,36	3,67
trouvé	72,40	11,30	3,59

Exemple 25 : N-Myristoyl-(S)-phénylalaninate de carboxamidométhyle

4 mmoles de N-myristoyl-(S)-phénylalanine sont solubilisées dans 15 ml de méthanol et 1,5 ml d'eau. 4,6 ml d'une solution aqueuse à 20 % de carbonate de césium sont ajoutés à ce mélange et l'ensemble est agité 10 minutes. Après évaporation des solvants et séchage, le résidu est dissous dans 20 ml de diméthylformamide. 44 mmoles de chloroacétamide sont alors ajoutées et l'ensemble est agité 20 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Le produit attendu est alors obtenu après évaporation et recristallisation dans de l'oxyde d'isopropyle.

Rendement : 18 %

Point de fusion : 104°C
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3354, 3307 et 3159 cm^{-1}
 ν_{CO} ester : 1757 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1739 et 1707 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1635 et 1620 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,41	9,32	6,47
trouvé	69,11	9,48	6,33

Exemple 26 : N-Myristoyl-(S)-phénylalaninate de glycérolacétonide

5 mmoles de N-myristoylphénylalanine sont dissoutes dans 50 ml de dichlorométhane, puis 5 mmoles de triéthylamine sont ajoutées à cette solution en refroidissant à 0°C. Une solution contenant 55 mmoles de chloroformiate d'isobutyle dans 10 ml de dichlorométhane est additionnée lentement au mélange précédent puis 5 mmoles de 4-diméthylaminopyridine en maintenant l'ensemble à 0°C. Enfin, après addition d'une solution contenant 5 mmoles d'isopropylidène glycérol dans 10 ml de dichlorométhane, l'ensemble est agité 18 heures à température ambiante. Le dichlorométhane est évaporé et le résidu repris par 50 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis par de l'eau. Après séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice (solvant d'élution : dichlorométhane/acétate d'éthyle : 90/10).

Rendement : 52 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3300 cm^{-1}
 ν_{CO} ester : 1740 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1640 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1540 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,13	9,67	2,86
trouvé	71,07	9,87	2,77

Exemple 27 : N-Myristoyl-(S)-phénylalaninate de glycérol

15 mmoles du produit obtenu dans l'exemple 26 sont dissoutes dans 5 ml de méthanol et 1,5 ml d'acide chlorhydrique N. La solution est abandonnée 48 heures à température ambiante. Après évaporation, le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice (solvant d'élution : dichlorométhane/méthanol : 97/3).

Rendement : 51 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} et ν_{OH} entre 3600 et 3100 cm^{-1}
 ν_{CO} ester : 1736 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1647 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,45	9,64	3,11
trouvé	69,41	9,74	3,01

Exemple 28 : N-Myristoyl-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)alanine

La (imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)alanine utilisée est décrite dans la préparation A.

Rendement : 25 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3288 cm^{-1}
 ν_{CO} carboxylate et amide : 1635 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=C}}$: 1591 cm^{-1}

Exemple 29 : N-Myristoyl-(N'-benzyl)spinacine

Rendement : 23 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{OH} entre 3600 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} : 1639 cm^{-1}
 ν_{CO} carboxylate : 1600 cm^{-1}

Exemple 30 : N-Myristoyl-(N'-benzyl)spinacine

Rendement : 25 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{OH} entre 3600 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1720 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1641 cm^{-1}

Exemple 31 : N-Palmitoyl-(N'-benzyl)histidine

Rendement : 50 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3300 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3400 et 2300 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1640 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1550 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	72,01	9,38	8,69
trouvé	72,14	9,33	8,62

Exemple 32 : N-Lauroyl-(N'-benzyl)histidine

Rendement : 48 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3200 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3400 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1710 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1640 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1550 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,33	8,72	9,83
trouvé	69,22	8,81	9,63

Exemple 33 : N-Palmitoyl-p.(diéthylphosphonométhyl)phénylalanine

Rendement : 76 %
 Point de fusion : 73°C

Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3280 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 2800 et 2500 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1745 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1540 cm^{-1}

Exemple 34 : N-Lauroyl-p.(diéthylphosphonométhyl)phénylalanine

Rendement : 68 %
 Point de fusion : 52°C
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3270 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3000 et 2400 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1745 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1535 cm^{-1}

Exemple 35 : N-(Tridécanephosphonyl)-(S)-phénylalaninate de méthyle, sel monosodique

STADE 1 :

2,2 mmoles de chlorure de tridécanephosphonate de benzyle obtenu selon la méthode décrite par K.A. PETNOV (J. GEN. CHEM. USSR, 29, 1465-1467, 1959) sont condensées avec 2,2 mmoles de (S)-phénylalaninate de méthyle dans 10 ml de dichlorométhane en présence de 0,65 ml triéthylamine. Le produit attendu est obtenu après évaporation des solvants et purification sur colonne de silice (solvant d'élution : dichlorométhane/acétate d'éthyle : 9/1).

Rendement : 70 %

STADE 2 : N-(Tridécanephosphonyl)-(S)-phénylalaninate de méthyle, sel monosodique

1,5 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont hydrogénés dans 100 ml de méthanol en présence de palladium sur charbon à 10 % et de bicarbonate de sodium. Après élimination du catalyseur et des solvants, le produit attendu est obtenu après lyophilisation.

Rendement : 79 %

Exemple 36 : N-(12-Méthylthiolauroyl)-(S)-phénylalanine

STADE 1 : N-(12-Bromolauroyl)-(S)-phénylalanine

En procédant comme dans l'exemple 1 stade 2 mais en remplaçant au stade 2 le myristate de N-hydroxy-succinimide par le 12-bromolauroate de N-hydroxy-succinimide et la 3-(S)-carboxytétrahydro[1,2,3,4]isoquinoléine par la (S)-phénylalanine, on obtient le produit attendu.

Rendement : 61 %

STADE 2 : N-(12-Méthylthiolauroyl)-(S)-phénylalanine

3 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont dissoutes dans 25 ml d'éthanol contenant 6 mmoles de potasse à 85 %. Un barbotage de méthylmercaptan est alors réalisé pendant 45 minutes et l'ensemble est chauffé à 60°C pendant 5 heures. Après refroidissement et acidification, les solvants sont évaporés. Le résidu est repris par 30 ml d'acétate d'éthyle et la solution est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Le produit attendu est obtenu après évaporation des solvants et purification sur colonne de silice (solvant d'élution : dichlorométhane/éthanol : 97/3).

Rendement : 20 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3303 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3500 et 2400 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1730 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1643 cm^{-1}

Microanalys élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,14	8,96	3,56	8,15
trouvé	67,05	9,07	3,91	7,95

Les exemples 37 à 48, 50, 52 à 55 et 60 ont été préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 36, à partir de matières premières décrites dans la littérature.

Exemple 37 : N-(11-Ethylthioundécanoyl)-(S)-phénylalanine

Rendement : 20 %
 Point de fusion : 57°C
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3300 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3400 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1700 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1600 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1550 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,13	8,96	3,56	8,14
trouvé	67,40	9,09	3,45	7,92

Exemple 38 : N-(11-Ethylthioundécanoyl)-(S)-leucine

Rendement : 25 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3327 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3000 et 2500 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1697 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1622 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1522 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	63,47	10,37	3,90	8,92
trouvé	63,81	10,48	3,85	8,56

Exemple 39 : 1-(11-Ethylthioundécanoylamino)-2-phényléthanephosphonate de diéthyle

Rendement : 23 %
 Infrarouge (film liquide) : ν_{NH} : 3267 cm^{-1}
 ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	61,83	9,13	2,88	6,60
trouvé	61,84	9,33	2,96	6,66

Exemple 40 : N-(11-Ethylthioundécanyl)-(S)-phénylalaninate de carboxamidoéthyle

Rendement : 32 %
 Infrarouge (chloroforme) : ν_{NH} : 3400 cm^{-1}
 ν_{CO} ester : 1739 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1637 et 1620 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	63,97	8,50	6,22	7,12
trouvé	64,03	8,68	6,18	6,73

Exemple 41 : N-(11-Ethylthioundécanyl)-(N'-benzyl)-(S)-histidine

Rendement : 24 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3315 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1705 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1643 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	65,93	8,30	8,87	6,77
trouvé	66,00	8,57	8,58	6,17

Exemple 42 : N-(11-Ethylthioundécanyl)- α -éthyl- α -phénylglycine

Rendement : 35 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} et ν_{OH} entre 3700 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1743 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1637 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,77	9,15	3,44	7,87
trouvé	67,61	9,29	3,55	7,70

Exemple 43 : N-(11-Ethylthioundécanyl)-4-hydroxy-3,5-di-terbutylphénylalanine

Rendement : 19 %
 Infrarouge : ν_{OH} : 3643 cm^{-1}
 ν_{CO} amide I : 1650 cm^{-1}
 ν_{CO} amide II : 1568 cm^{-1}

Exemple 44 : N-(11-Ethylthioundécanyl)-(S)- β -cyclohexylalanine

Rendement : 32 %
 Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3332 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3600 et 1800 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1697 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1622 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	66,12	10,34	3,50	8,02
trouvé	65,67	10,40	3,66	8,23

Exemple 45 : N-(11-Ethylthioundécanoyl)-(S)-proline

Rendement : 40 %
Infrarouge (film liquide) : ν_{OH} : 2800 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1743 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1651 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,93	9,68	4,08	9,33
trouvé	62,80	9,32	4,23	9,24

Exemple 46 : N-(11-Ethylthioundécanoyl)-3-(S)-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoquinoléine

Rendement : 32 %
Infrarouge (chloroforme) : ν_{OH} entre 3600 et 2000 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1720 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1610 cm^{-1}

Exemple 47 : N-(5-Octylthiopentanoyle)-(S)-phénylalanine

Rendement : 40 %
Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3302 cm^{-1}
 ν_{OH} entre 3400 et 1850 cm^{-1}
 ν_{CO} acide : 1709 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1616 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,14	8,96	3,56	8,15
trouvé	66,20	8,87	3,30	7,60

Exemple 48 : N-(12-Méthoxylauroyl)-(S)-phénylalaninate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 36 mais au stade 2 le méthylmercaptan est remplacé par 2 équivalents de méthylate de sodium.

Rendement : 50 %
Infrarouge (nujol) : ν_{NH} : 3300 cm^{-1}
 ν_{CO} ester : 1732 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1645 cm^{-1}

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,07	9,69	3,45
trouvé	71,30	9,75	3,44

10 Exemple 49 : N-(12-Méthoxylauroyl)-(S)-phénylalanine

Le produit attendu est obtenu par saponification dans de la potasse N en milieu méthanolique du composé décrit dans l'exemple 48.

Rendement : 88 %

15 <u>Infrarouge</u> (nujol) :	ν_{NH} : 3352 cm^{-1}
	ν_{OH} entre 3500 et 2200 cm^{-1}
	ν_{CO} acide : 1701 cm^{-1}
	ν_{CO} amide I : 1676 cm^{-1}
	ν_{CO} amide II : 1525 cm^{-1}

20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
25 calculé	69,99	9,34	3,71
trouvé	69,31	9,69	3,48

30 Exemple 50 : 1-(12-Méthoxylauroylamino)-2-phényléthanephosphonate de diéthyle

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 48.

Rendement : 25 %

35 <u>Infrarouge</u> (nujol) :	ν_{NH} : 3269 cm^{-1}
	ν_{CO} amide I : 1678 cm^{-1}
	ν_{CO} amide II : 1541 cm^{-1}

40 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	63,94	9,44	2,98
trouvé	63,83	9,51	2,86

45 Exemple 51 : Acide 1-(12-méthoxylauroylamino)-2-phényléthanephosphonique

Le produit attendu est obtenu par saponification du composé décrit dans l'exemple 50 dans de la potasse en milieu éthanolique en présence de bromure de tétrabutylammonium, pendant 2 heures à 60°C.

50 Rendement : 20 %

<u>Infrarouge</u> (nujol) :	ν_{NH} : 3282 cm^{-1}
	ν_{CO} amide : 1645 cm^{-1}

55 Exemple 52 : N-(10-propyloxydécanyl)-(S)-phénylalanine

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 36 mais, au stade 2, le méthylmercaptan est remplacé par 2 équivalents de propanolate de sodium.

Rendement : 15 %

Infrarouge (film liquide) :

 ν_{NH} et ν_{OH} entre 3600 et 1900 cm^{-1} ν_{CO} acide : 1738 cm^{-1} ν_{CO} amide I : 1649 cm^{-1} ν_{CO} amide II : 1543 cm^{-1} Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,99	9,34	3,71
trouvé	69,71	9,45	3,79

Exemple 53 : N-(10-Propargyloxydécanyloxy)-(S)-phénylalanine

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 36 mais, au stade 2, le méthylmercaptan est remplacé par 2 équivalents de propargylate de sodium.

Rendement : 25 %

Infrarouge (nujol) :

 ν_{NH} et ν_{OH} entre 3600 et 1800 cm^{-1} ν_{CO} acide : 1734 cm^{-1} ν_{CO} amide I : 1649 cm^{-1} ν_{CO} amide II : 1535 cm^{-1} Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,75	8,37	3,75
trouvé	70,35	8,25	3,99

Exemple 54 : N-(p.décylbenzoyl)-(S)-phénylalanine

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 1 mais, au stade 1, l'acide myristique est remplacé par l'acide p.décylbenzoïque.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 109°C

Infrarouge (nujol) :

 ν_{NH} : 3320 cm^{-1} ν_{OH} entre 3000 et 2300 cm^{-1} ν_{CO} acide : 1725 cm^{-1} ν_{CO} amide : 1635 cm^{-1} Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	76,25	8,61	3,42
trouvé	75,50	8,64	3,39

Exemple 55 : N-(p.décylbenzoyl)glycine

Le mode opératoire est le même que celui décrit dans l'exemple 54.

Rendement : 59 %

Point de fusion : 134°C

Infrarouge (nujol) :

 ν_{NH} : 3320 cm^{-1} ν_{OH} entre 3100 et 2300 cm^{-1} ν_{CO} acide : 1740 cm^{-1}

$\nu_{\text{CO amide}}$: 1620 cm^{-1} Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,44	9,15	4,38
trouvé	71,25	9,05	4,23

10 Exemple 56 : N-(12-Hydroxylauroyl)-(S)-phénylalanine

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 1 mais, au stade 1, l'acide myristique est remplacé par l'acide 12-hydroxylaurique.

Rendement : 85 %

15 Point de fusion : 90°CInfrarouge (nujol) : ν_{NH} et ν_{OH} entre 3583 et 1800 cm^{-1} $\nu_{\text{CO acide}}$: 1720 cm^{-1} $\nu_{\text{CO amide I}}$: 1647 cm^{-1} $\nu_{\text{CO amide II}}$: 1539 cm^{-1} 20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,39	9,15	3,85
trouvé	68,73	9,18	3,51

30 Exemple 57 : N-Myristoyl-2-(S)-carboxy indolineMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	73,96	9,44	3,75
trouvé	74,00	9,29	3,99

40 Exemple 58 : N-Myristoyl-3-(S)-carboxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carbolineMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	73,20	8,98	6,57
trouvé	72,85	9,04	6,58

Exemple 59 : N-Myristoyl-2-carboxy pipéridineMicroanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %
	calculé	70,75	10,98	4,13
	trouvé	70,78	11,00	4,44

10

Exemple 60 : N-(10-Propylthiodécanoyl)-(S)-phénylalanineMicroanalyse élémentaire :

15		C %	H %	N %	S %
	calculé	67,14	8,96	3,56	8,15
	trouvé	67,11	8,95	3,59	7,92

20

Exemple 61 : N-(12-Méthoxylauroyl)glycine

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 48.

Infrarouge : ν_{CO} acide : 1703 cm^{-1}
 ν_{CO} amide : 1645 cm^{-1}

25

Exemple 62 : N-(9-Méthoxyéthoxy-nonanoyl)-(S) Phénylalanine

Le produit attendu est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 48.

30

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
	calculé	66,46	8,76	3,69
35	trouvé	65,88	8,86	3,81

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

40

Exemple 63 : Inhibition de l'activité NMT cytosolique de cellules cancéreuses L1210 par les composés de l'invention

Les cellules L1210 (leucémie murine) en culture en masse sont utilisées comme source de NMT.

45 Elles sont cultivées dans du RPMI 1640 supplémenté avec 50 U/ml de pénicilline, 50 μM de streptomycine, 2 mM de glutamine, 10 mM HEPES et 10 % de sérum de veau fœtal, maintenues en atmosphère 5 % CO_2 /95 % air et à 37°C.

Elles sont récoltées puis lavées dans du PBS par centrifugation à basse vitesse. Le culot cellulaire final est resuspendu dans un tampon HEPES 50 mM, pH 7,4 EGTA 2 mM, DTT 1 mM et PMSF 1 mM. Les cellules 50 sont éclatées par sonication à 4°C et homogénéisées par aller-retour dans un potter verre/verre. L'homogénat cellulaire est ensuite centrifugé à basse vitesse (10000 rpm, 10 minutes) pour précipiter les débris cellulaires et le surnageant soumis à ultra centrifugation à 105000 x g pendant 1 heure.

Le surnageant est alors utilisé comme source de NMT. La mesure de l'activité se fait selon la méthode décrite par Towler et Glazer (PNAS, 1986, 83, 2812) en utilisant comme peptide substrat soit le peptide dérivé 55 de NH_2 terminal du produit d'oncogène pp60src : GSSKSKPKDP (DP), soit le peptide dérivé de NH_2 terminal du produit de gag, protéine structurale du virus leucémique murin de Moloney : GQTVTTPL (T3) à la concentration finale de 0,3 mM.

Dans ces conditions tous les dérivés de l'invention présentent une activité nettement supérieure à celle

de la N-myristoylglycine.

Plus particulièrement, le composé de l'exemple 1 présente un IC_{50} égale à $1,8 \cdot 10^{-7}$ M, celle du composé de l'exemple 5 est égale à $6 \cdot 10^{-7}$ M, enfin celle du composé de l'exemple 16 est égale à $2 \cdot 10^{-6}$ M.

Exemple 64 : Inhibition de la myristoylation d'un peptide dérivé de gag de HIV-1 (sous type BRU) par les composés de l'invention

Des lymphocytes T immortalisés (CEM) sont cultivés en masse, comme décrit dans l'exemple 57, puis récoltés par centrifugation et lavés dans du PBS.

Ces cellules sont soniquées (3 brèves périodes de 10 secondes) puis homogénéisées dans un potter verre/verre.

Cet homogénat, dans lequel toutes les cellules ont été éclatées (vérification sous microscope), est soumis à une centrifugation pendant 1 h 10) à $105000 \times g$. Le culot (microsomes) et le surnageant (cytosol) sont recueillis indépendamment puis congelés.

L'activité NMT est ensuite mesurée en suivant le protocole de Towler et Glaser mais en stoppant la réaction par 200 μ l d'acétonitrile pour éviter la précipitation du peptide myristoylé. Ce peptide, de 20 AA : NH_2 GARAS-VLSGGELDRWEKIRLL $_{COOH}$, est dérivé de p18 du virus HIV-1 (sous type BRU).

Ces expérimentations sont conduites avec une source cytosolique (40 μ l) ou microsomale (20 μ l traitée par 4 μ l de Triton 770, 10 %) de cellules CEM, en présence de concentrations croissantes des composés de l'invention (1 à 1000 μ M, final). Les échantillons, incubés pendant 30 minutes à 37°C et stoppés par 200 μ l d'acétonitrile, sont ensuite analysés par HPLC et la myristoylation de p18 quantifiée.

Dans ces conditions, le composé de l'exemple 1 présente une IC_{50} égale à 10^{-4} M lors de l'incubation avec la fraction microsomale, et une IC_{50} égale à $8 \cdot 10^{-6}$ M lors de l'incubation dans le cytosol de ces cellules CEM.

Exemple 65 : Effet protecteur des composés de l'invention des cellules CEM vis-à-vis de l'infection par le virus HIV

La méthode utilisée est décrite par WEISLOW et coll. (J. Natl. Cancer Inst., 1989, 81, 577).

Dans ces conditions, le composé de l'exemple 49 montre une activité protectrice (EC_{50}) à la concentration de 10^{-5} M et une toxicité (IC_{50}) à la concentration de $2 \cdot 10^{-4}$ M, l'index thérapeutique est donc égal à 20.

Ces résultats sont présentés dans le tableau I en annexe.

Exemple 66 : Différentiation des cellules HL60 en culture par les composés de l'invention

Des cellules HL60 en culture sont traitées pendant 6 jours par les composés dissous dans un minimum de méthanol, à 9 concentrations différentes. Les doses choisies encadrent l' IC_{50} déterminée au préalable en utilisant l'essai au MTT (Carmichael et al., Cancer Res., 1986, 47, 936).

Les cellules sont lavées (450 μ l), remises en suspension dans un même volume de milieu complet et incubées 1 heure à 37°C en présence de 7 μ g/ml fluorochrome spécifique de l'ADN.

Les mesures réalisées à l'aide d'un cytomètre à laser permettent d'estimer le pourcentage de cellules accumulées en phase G0 et G1 du cycle cellulaire, et donc différenciées.

Dans ces conditions, les composés présentent un effet différenciateur marqué qui peut aller jusqu'à des doses inférieures à 50 μ g/ml, comme c'est le cas pour les composés des exemples 1, 16 ou 49.

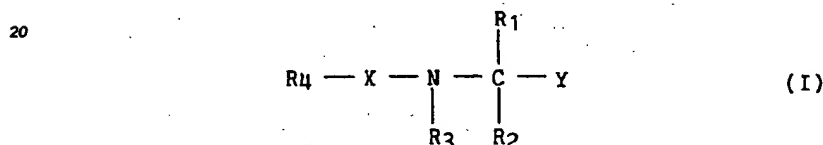
Exemple 67 : Composition pharmaceutique

Comprimé : formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 2 mg de principe actif.

	N-Myristoyl-3-(S)-carboxy-(1,2,3,4)-	
	tétrahydroisoquinoléine	2 g
5	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
10	Talc	3 g

15 **Revendications**

1/ Composés de formule générale (I)



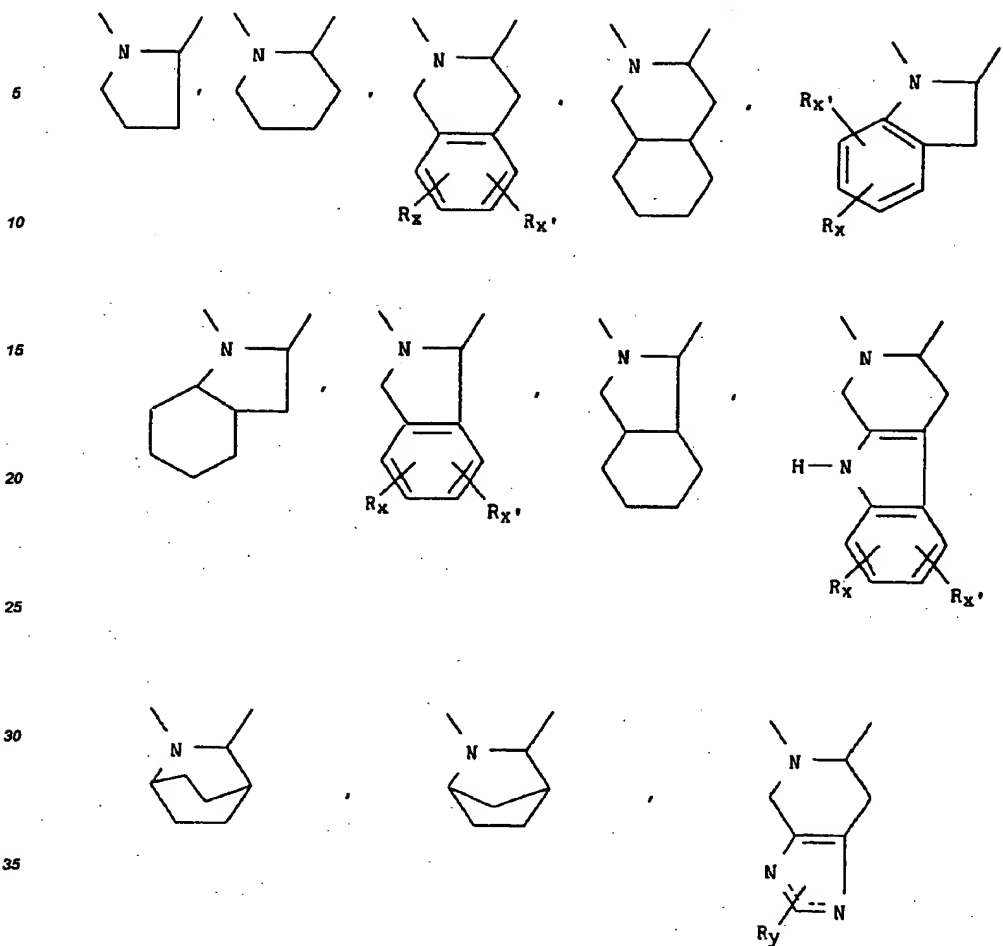
dans laquelle :

 R_4 représente

- un atome d'hydrogène,
- 30 - un groupement alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy, alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié ou $(CH_3-CH_2-O)_2PO-CH_2-$),
- un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy ou alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié,
- 35 - un groupement cycloalkyle (C_3-C_7) méthyle,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement benzyle, benzhydride, trityle, benzyloxyméthyle, tosyle, alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié ou phényle,
- 40 - un groupement (1-azaindolin-2-yl) méthyle de formule :

50 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bienlorsque R_1 représente un atome d'hydrogène. R_2 et R_3 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont respectivement attachés, l'un quelconque des hétérocycles suivants :

55

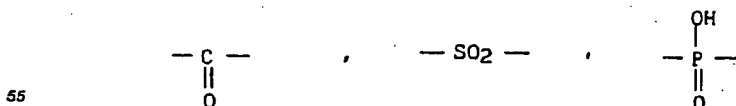


R_x et $R_{x'}$ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un atome d'halogène, ou bien R_x et $R_{x'}$, lorsqu'ils sont situés sur deux carbones adjacents, forment un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy,

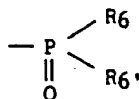
R_y représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement aryle, un groupement aralkyle, un groupement aroyle, un groupement arylsulfonyl,

X représente l'un quelconque des groupements suivants :

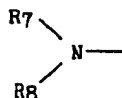
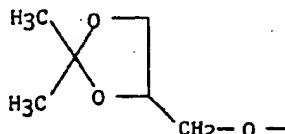
50



Y représente un groupement $-CO-R_5$ ou



R₅ représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, H₂N-CO-CH₂-O-, HO-CH₂-CHOH-CH₂-O-,



R₇ et R₈ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou pipérazine.

R₆ et R₈ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₄ représente :

1 un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel l'un au moins des groupements méthylènes est remplacé par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p-phénylène,

dans le cas où :

soit R₁ représente

- un atome d'hydrogène,

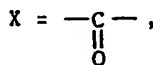
- un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un groupement hydroxy),

- un groupement phényle non substitué,

- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement méthyle

et

R₂ = H, R₃ = H,

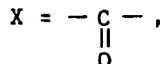


Y = CO R₅ (R₅ = OH, alkoxy)

soit R₂ et R₃ forment avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont attachés un cycle proline

et

R₁ = H,



Y = -CO- R₅ (R₅ = OH, alkoxy)

2 Dans les autres cas :

un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone non substitué ou subs-

titué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylènes peuvent être remplacés par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p-phénylène,

leurs isomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2/ Composé selon la revendication 1 qui est la N-myristoyl-3-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoquinoléine, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

3/ Composé selon la revendication 1 qui est la N-myristoyl-(N'-benzyl)histidine, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composé selon la revendication 1 qui est le 1-myristoylamino-2-phényléthanehydrogénophosphonate d'éthyle, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

5/ Composé selon la revendication 1 qui est la N-(12-méthoxylauroyl)phénylalanine, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

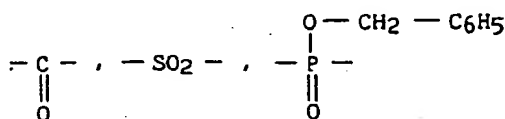
6/ Procédé de préparation des dérivés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé :

1- dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical $R_4 = R_4$, dans lequel aucun groupement méthylène n'est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène, en ce que l'on condense un composé de formule (II) :



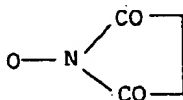
dans laquelle :

X' représente un groupement



R_4 représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone, non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne, et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylène peuvent être remplacés par un groupement p-phénylène,

Z représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) linéaire ou ramifié, un groupement aralkoxy, ou un groupement

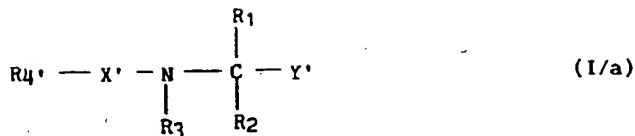


sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant :



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I et Y' représente un groupement $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}(\text{alkoxy})$ ou $-\text{PO}(\text{alkoxy})_2$,

pour conduire après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I)



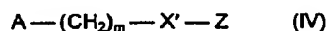
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, X' et Y' ont la même signification que précédemment,

2- dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical $R_4 = R_4' = CH_2-(CH_2)_n-$

dans lequel l'un au moins des groupements méthylène est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

en ce que l'on condense :

un composé de formule (IV)



dans laquelle :

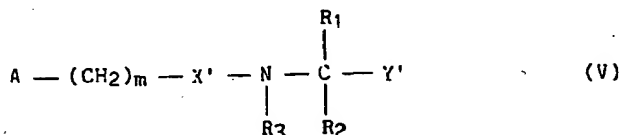
X' et Z ont la même signification que précédemment,

A représente un atome d'halogène, un groupement méthyloxy ou un groupement tosyloxy,

m est inférieur ou égal à $n-1$,

et l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-CH(CH_3)-$ ou un groupement $-C(CH_3)_2-$.

sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant, telle que définie précédemment, pour conduire à un composé de formule (V)



dans laquelle A, m, X', R_1, R_2, R_3 et Y' sont définis comme précédemment, qui est mis en réaction avec un dérivé de formule (VI) :



dans laquelle :

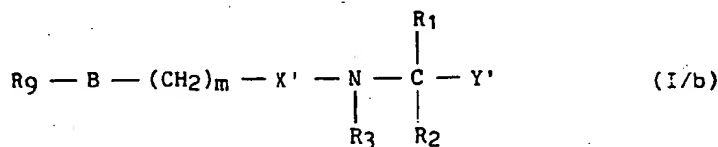
R_6 représente un groupement $CH_3-(CH_2)_p-$ non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-CH(CH_3)-$ ou un groupement $-C(CH_3)_2-$,

B représente un atome d'oxygène ou de soufre,

M représente un métal choisi parmi sodium, potassium ou césium,

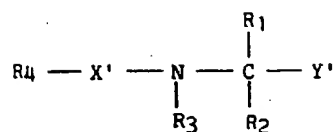
p est tel que la somme $m + p$ est inférieure ou égale à $n-1$,

pour conduire, après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

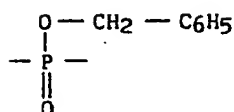


dans laquelle $R_6, B, m, X', R_1, R_2, R_3$ et Y' sont définis comme précédemment,

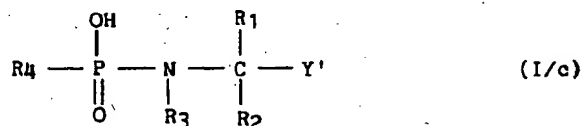
dérivés de formule (I/a) et (I/b), que l'on peut écrire de manière simplifiée :



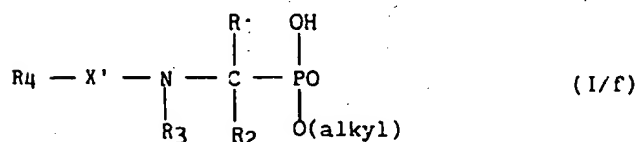
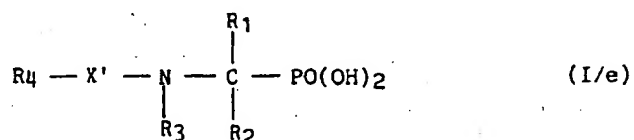
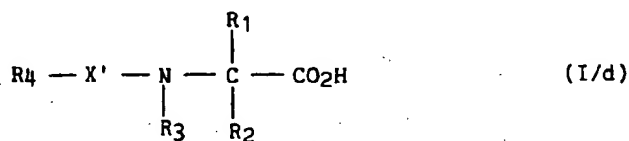
qui
a dans le cas où X' représente



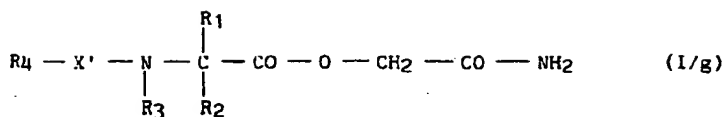
peuvent être transformés par hydrogénation catalytique, en composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et Y' ont la même signification que précédemment,
b dans le cas où Y' représente un groupement -CO(alkoxy) ou -PO-(alkoxy)₂ peuvent être saponifiés de manière totale ou partielle pour conduire respectivement aux composés de formules (I/d), (I/e) et (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



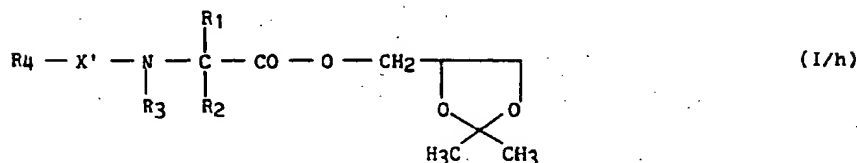
dans lesquelles R₁, R₂, R₃, R₄ et X' ont la même signification que précédemment,
c dans le cas où Y' représente un groupement -CO₂H peuvent être transformés, en présence de carbonate de césium à l'aide de chloroacétamide, en composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
 d dans le cas où Y' représente un groupement $-CO_2H$,
 peuvent être estérifiés à l'aide d'isopropylidène glycérol, en composé de formule (I/h), cas particulier des
 composés de formule (I),

10

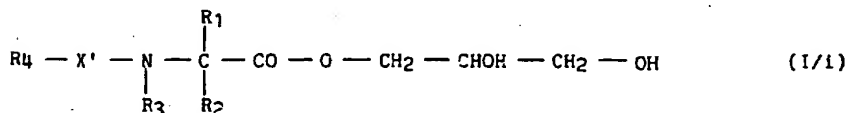


15

20

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment,
 dérivé de formule (I/h) qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé de formule (I/i),
 cas particulier des composés de formule (I)

25



30

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment,
 composés de formules (I/a) à (I/i) qui peuvent être purifiés, le cas échéant, par une technique classique
 de purification, dont les isomères peuvent être séparés selon une technique classique de séparation, et
 que l'on peut transformer en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement accep-
 table.

35

7/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quel-
 conque des revendications 1 à 5, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques
 pharmaceutiquement acceptables.

40

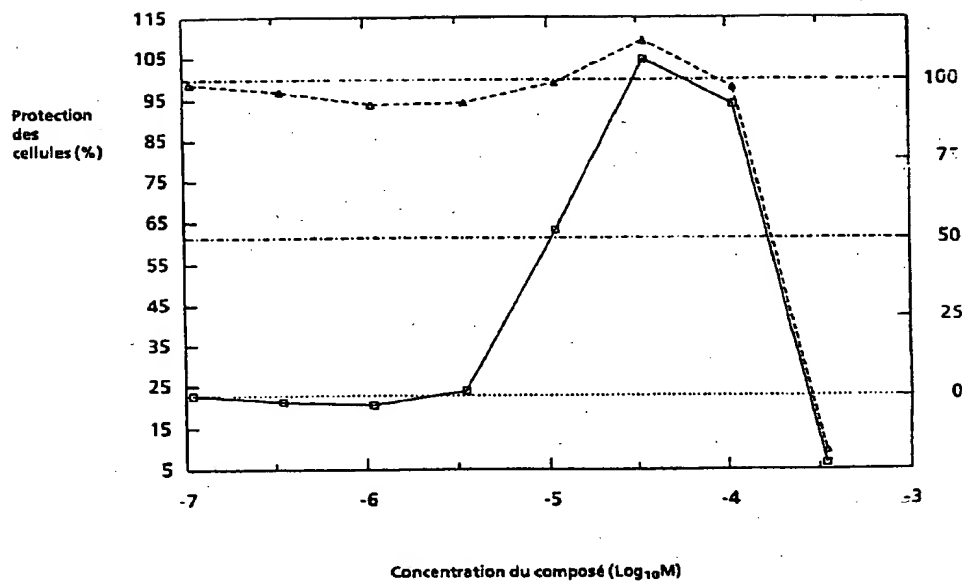
8/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utile pour le traitement du cancer et/ou des
 maladies virales dont la maturation implique une myristoylation comme le SIDA, l'herpes, l'hépatite B,
 l'influenza, la polyomyélite ou les leucémies.

45

50

55

TABLEAU 1

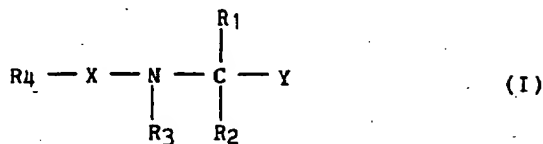


----- Cellules non infectées
traitées par le composé de l'exemple 49

———— Cellules infectées
traitées par le composé de l'exemple 49

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

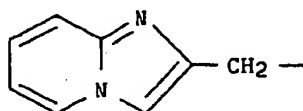
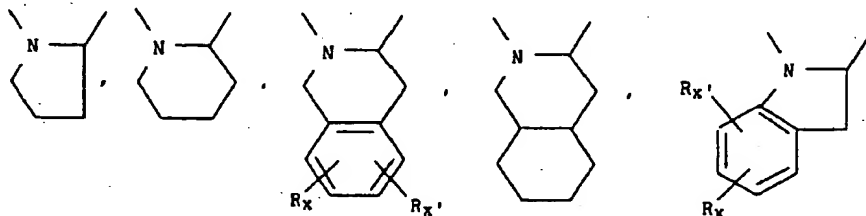
1/ Procédé de préparation des composés de formule générale (I)

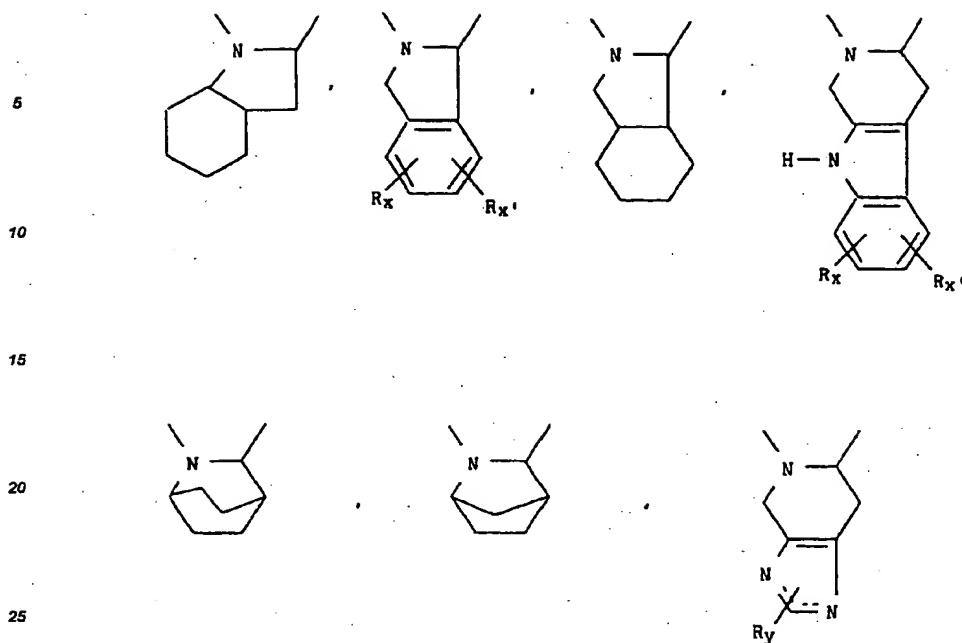


dans laquelle :

 R_1 représente

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou $(CH_3-CH_2-O)_2PO-CH_2-$),
- un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- un groupement cycloalkyle (C_3-C_7) méthyle,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement benzyle, benzhydryle, trityle, benzyloxyméthyle, tosyle, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phényle,
- un groupement (1-azaindolizin-2-yl) méthyle de formule :

 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou bienlorsque R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 et R_3 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont respectivement attachés, l'un quelconque des hétérocycles suivants :



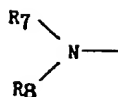
30 R_X et R_X' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un atome d'halogène, ou bien R_X et R_X' , lorsqu'ils sont situés sur deux carbones adjacents, forment un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy,
 35 R_Y représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement aryle, un groupement aralkyle, un groupement aroyle, un groupement arylsulfonyl,
 X représente l'un quelconque des groupements suivants :



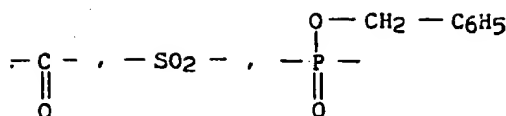
Y représente un groupement $-CO-R_5$ ou



55 R_5 représente un groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $H_2N-CO-CH_2-O-$, $HO-CH_2-CHOH-CH_2-O-$,

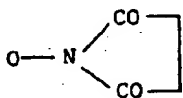


12:50:12



R_4 représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone, non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne, et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylène peuvent être remplacés par un groupement p.phénylène,

Z représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, un groupement aralkoxy, ou un groupement

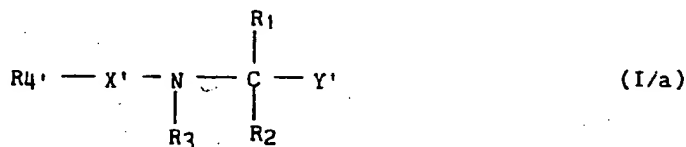


sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant :



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I et Y' représente un groupement $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}(\text{alkoxy})$ ou $-\text{PO}(\text{alkoxy})_2$,

pour conduire après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I)



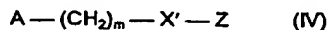
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X' et Y' ont la même signification que précédemment,

2- dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical $R_4 = R_4' = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-$

dans lequel l'un au moins des groupements méthylène est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

en ce que l'on condense :

un composé de formule (IV)



dans laquelle :

X' et Z ont la même signification que précédemment,

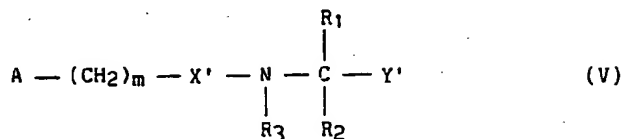
A représente un atome d'halogène, un groupement méthyloxy ou un groupement tosyloxy,

m est inférieur ou égal à n-1,

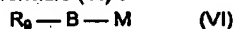
et l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ou un groupement $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant, telle que définie

précédemment,
pour conduire à un composé de formule (V)



dans laquelle A, m, X', R₁, R₂, R₃ et Y' sont définis comme précédemment,
qui est mis en réaction avec un dérivé de formule (VI) :



dans laquelle :

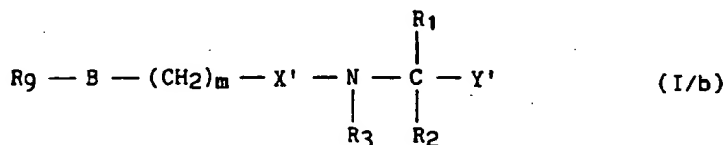
R₉ représente un groupement CH₃-(CH₂)_p- non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement -CH(CH₃)- ou un groupement -C(CH₃)₂-.

B représente un atome d'oxygène ou de soufre,

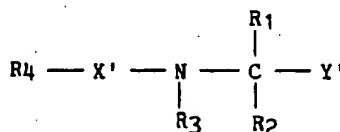
M représente un métal choisi parmi sodium, potassium ou césium,

p est tel que la somme m + p est inférieure ou égale à n-1,

pour conduire, après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

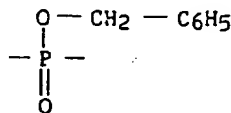


dans laquelle R₉, B, m, X', R₁, R₂, R₃ et Y' sont définis comme précédemment,
dérivés de formule (I/a) et (I/b), que l'on peut écrire de manière simplifiée :

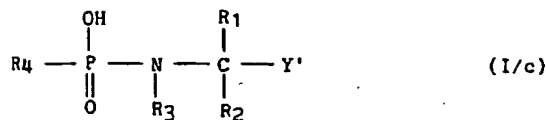


qui

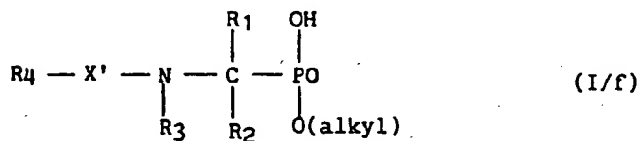
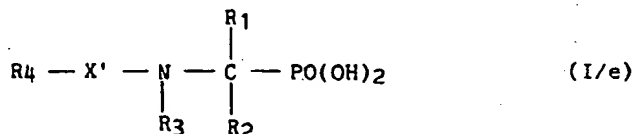
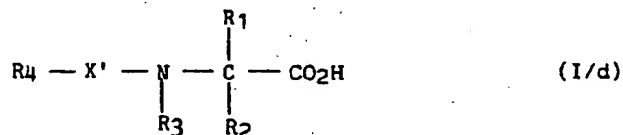
a dans le cas où X' représente



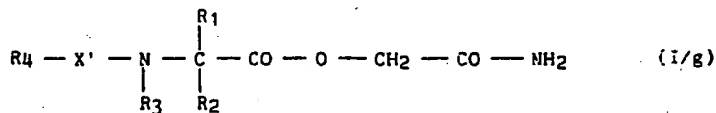
peuvent être transformés par hydrogénation catalytique, en composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



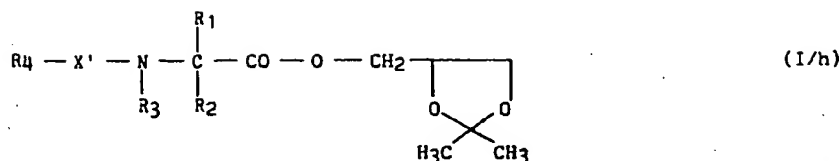
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et Y' ont la même signification que précédemment,
b dans le cas où Y' représente un groupement $-\text{CO}(\text{alkoxy})$ ou $-\text{PO}(\text{alkoxy})_2$ peuvent être saponifiés de
 manière totale ou partielle pour conduire respectivement aux composés de formules (I/d), (I/e) et (I/f), cas
 particulier des composés de formule (I) :



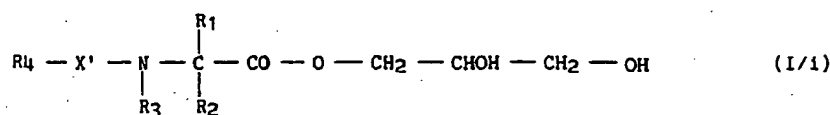
dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
c dans le cas où Y' représente un groupement $-\text{CO}_2\text{H}$ peuvent être transformés, en présence de carbonate
 de césium à l'aide de chloroacétamide, en composé de formule (I/g), cas particulier des composés de for-
 mule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
d dans le cas où Y' représente un groupement $-\text{CO}_2\text{H}$,
 peuvent être estérifiés à l'aide d'isopropylidène glycérol, en composé de formule (I/h), cas particulier des
 composés de formule (I),



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (I/h) qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, composés de formules (I/a) à (I/i) qui peuvent être purifiés, le cas échéant, par une technique classique de purification, dont les isomères peuvent être séparés selon une technique classique de séparation, et que l'on peut transformer en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2/ Procédé de préparation selon la revendication 1 de la N-myristoyl-3-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoquinoline, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

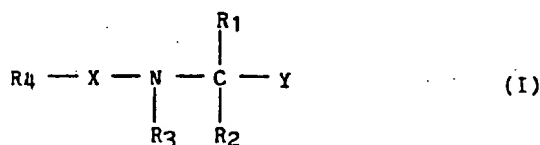
3/ Procédé de préparation selon la revendication 1 de la N-myristoyl-(N'-benzyl)-histidine, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du 1-myristoylamino-2-phényléthanehydrogénophosphate d'éthyle, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

5/ Composé selon la revendication 1 qui est la N-(12-méthoxylauroyl)phénylalanine, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

1/ Procédé de préparation des composés de formule générale (I)

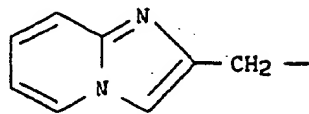


dans laquelle :

R_1 représente

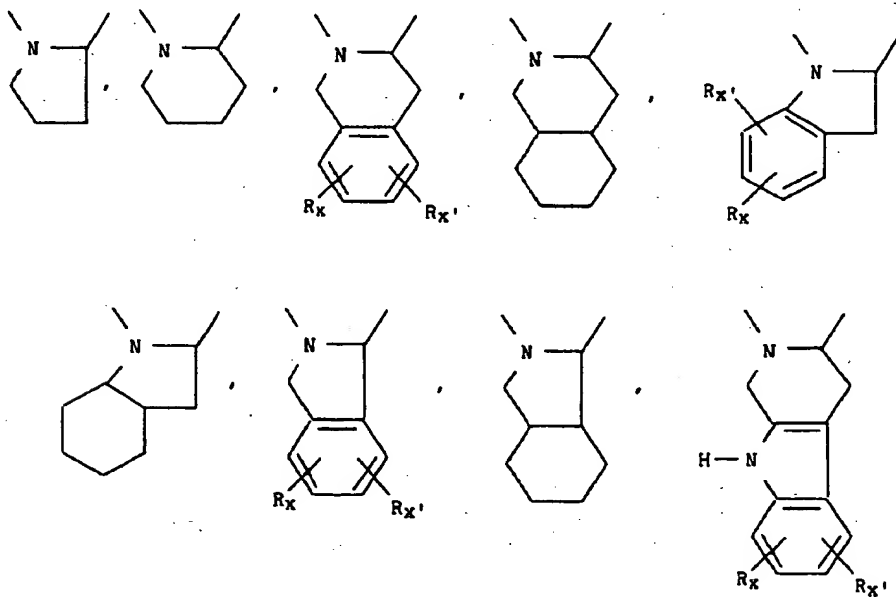
- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_8$) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy, alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_8$) linéaire ou ramifié, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_8$) linéaire ou ramifié ou ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) $_2$ PO- $\text{CH}_2\text{-}$),
- un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy ou alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_8$) linéaire ou ramifié,
- un groupement cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_7$) méthyle,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué

sur l'hétérocycle par un groupement benzyle, benzhydyle, trityle, benzyloxyméthyle, tosylo, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phényle,
 - un groupement (1-azaindolin-2-yl) méthyle de formule :

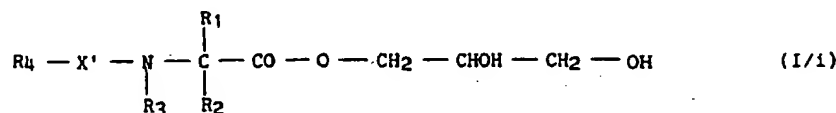


R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 ou bien

lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène,
 R_2 et R_3 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont respectivement attachés, l'un quelconque des hétérocycles suivants :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (I/h) qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé de formule (I), cas particulier des composés de formule (I)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, composés de formules (I/a) à (I/i) qui peuvent être purifiés, le cas échéant, par une technique classique de purification, dont les isomères peuvent être séparés selon une technique classique de séparation, et que l'on peut transformer en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2/ Procédé de préparation selon la revendication 1 de la N-myristoyl-3-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoquinoline, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

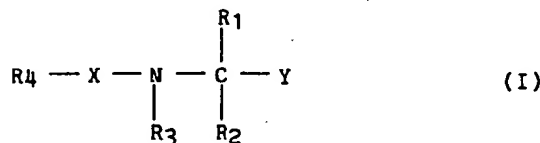
3/ Procédé de préparation selon la revendication 1 de la N-myristoyl-(N'-benzyl)-histidine, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du 1-myristoylamino-2-phényléthanehydrogénophosphate d'éthyle, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

5/ Composé selon la revendication 1 qui est la N-(12-méthoxylauroyl)phénylalanine, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

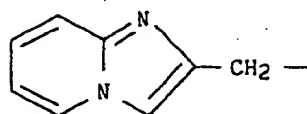
1/ Procédé de préparation des composés de formule générale (I)



dans laquelle :

R_1 représente

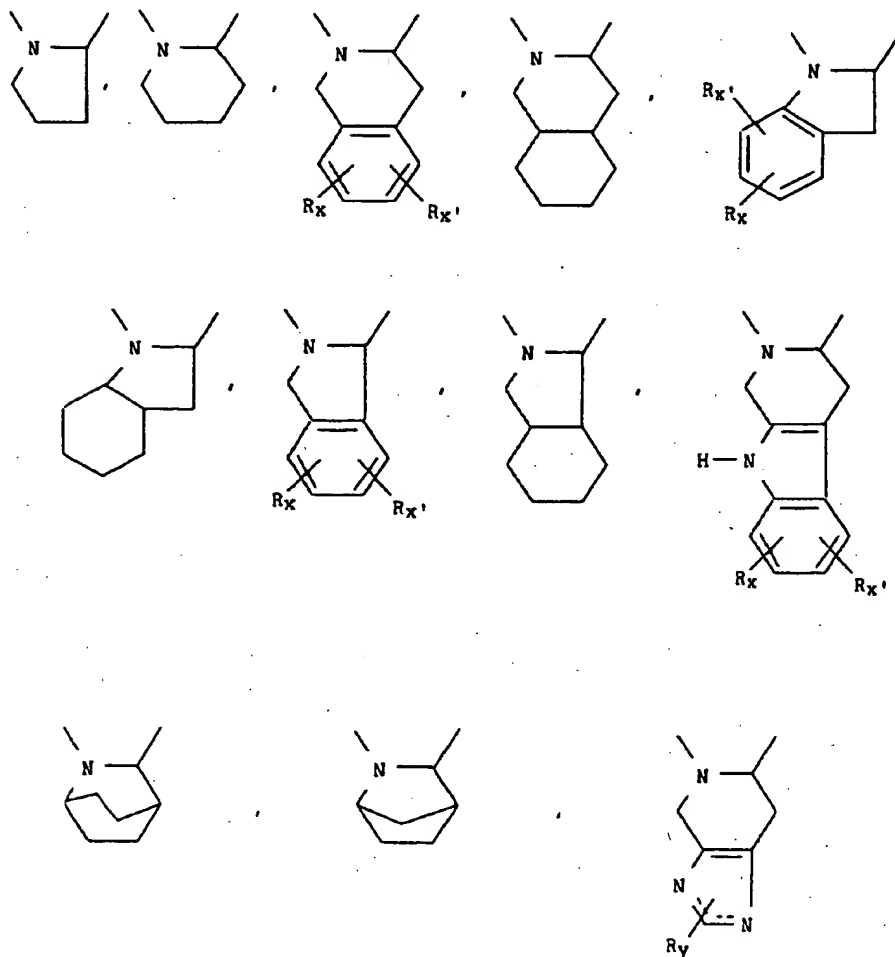
- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou $(CH_3-CH_2-O)_2PO-CH_2-$),
- un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements hydroxy ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- un groupement cycloalkyle (C_3-C_7) méthyle,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement benzyle, benzhydryle, trityle, benzyloxyméthyle, tosyl, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phényle,
- un groupement (1-azaindolin-2-yl) méthyle de formule :



10 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 ou bien

lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène,

R_2 et R_3 peuvent former avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont respectivement attachés, l'un quelconque des hétérocycles suivants :



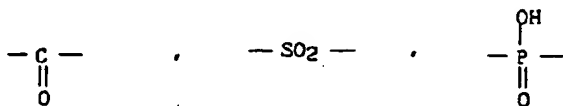
R_x et R_x' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire

ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C₁-C₈) linéaire ou ramifié, un atome d'halogène, ou bien R_x et R_{x'}, lorsqu'ils sont situés sur deux carbones adjacents, forment un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy.

R_y représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₈) linéaire ou ramifié, un groupement aryle, un groupement aralkyle, un groupement aroyle, un groupement arylsulfonyl,

X représente l'un quelconque des groupements suivants :

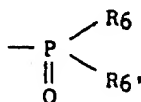
10



15

Y représente un groupement —CO—R₅ ou

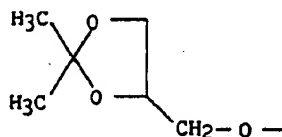
20



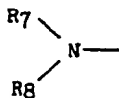
25

R₅ représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₈) linéaire ou ramifié, H₂N-CO-CH₂-O-, HO-CH₂-CHOH-CH₂-O-,

30



35



R₇ et R₈ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₈) linéaire ou ramifié ou forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou pipérazine.

R₆ et R_{6'} identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou alkoxy (C₁-C₈) linéaire ou ramifié,

R₄ représente :

1 un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthynyle et dans lequel l'un au moins des groupements méthylènes est remplacé par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p-phénylène,

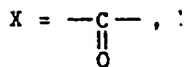
dans le cas où :

soit R₁ représente

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C₁-C₈) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, amino, carboxy, carbamoyle, benzylthio, méthylthio, mercapto ou phényle (non substitué ou substitué par un groupement hydroxy),
- un groupement phényle non substitué,
- un groupement (imidazol-2-yl) méthyle ou un groupement (indol-3-yl) méthyle non substitué ou substitué sur l'hétérocycle par un groupement méthyle

et

R₂ = H, R₃ = H.

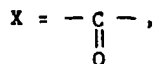


Y = CO R₆ (R₆ = OH, alkoxy)

soit R₂ et R₃ forment avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont attachés un cycle proline

et

R₁ = H,

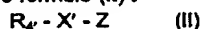


Y = -CO- R₆ (R₆ = OH, alkoxy)

2 Dans les autres cas :

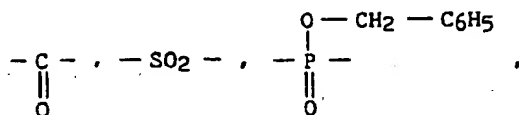
un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylènes peuvent être remplacés par un atome d'oxygène, de soufre ou un noyau p-phénylène, caractérisé :

1- dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical R₄ = R₄ dans lequel aucun groupement éthylène n'est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène, en ce que l'on condense un composé de formule (II) :



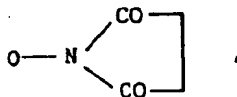
dans laquelle :

X' représente un groupements



R₄ représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 6 à 21 atomes de carbone, non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthyne, et dans lequel un ou plusieurs groupements méthylène peuvent être remplacés par un groupement p-phénylène,

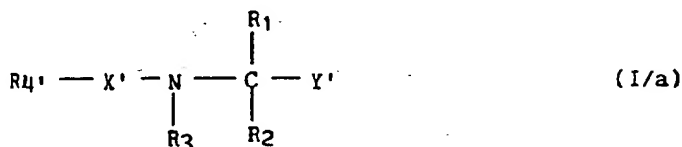
Z représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement aralkoxy, ou un groupement



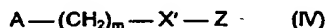
sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant :



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I et Y' représente un groupement $-CO_2H$, $-CO(alkoxy)$ ou $-PO(alkoxy)_2$,
pour conduire après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I)



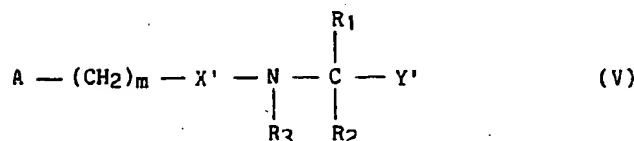
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X' et Y' ont la même signification que précédemment,
2- dans le cas où les dérivés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un radical $R_4 = R_4' = CH_3-(CH_2)_n$ dans lequel l'un au moins des groupements méthylène est remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène, en ce que l'on condense :
un composé de formule (IV)



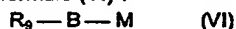
dans laquelle :

X' et Z ont la même signification que précédemment,
 A représente un atome d'halogène, un groupement méthyloxy ou un groupement tosyloxy,
 m est inférieur ou égal à $n-1$,

et l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-CH(CH_3)-$ ou un groupement $-C(CH_3)_2-$,
sur une amine de formule (III) (sous forme racémique ou isomérique) protégée le cas échéant, telle que définie précédemment,
pour conduire à un composé de formule (V)



dans laquelle A , m , X' , R_1 , R_2 , R_3 et Y' sont définis comme précédemment,
qui est mis en réaction avec un dérivé de formule (VI) :



dans laquelle :

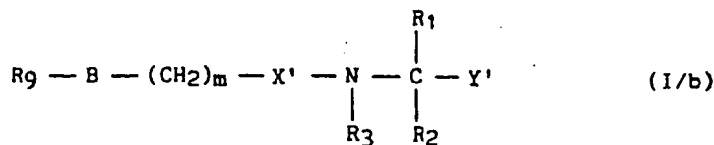
R_9 représente un groupement $CH_3-(CH_2)_p$ non substitué ou substitué sur le groupement méthyle terminal par un groupement hydroxy, mercapto, phényle ou éthynyle et dans lequel l'un des groupements méthylène peut être remplacé par un atome d'oxygène, de soufre, un groupement p.phénylène, un groupement $-CH(CH_3)-$ ou un groupement $-C(CH_3)_2-$,

B représente un atome d'oxygène ou de soufre,

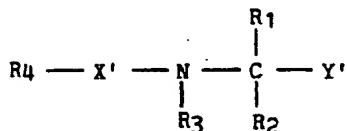
M représente un métal choisi parmi sodium, potassium ou césium,

p est tel que la somme $m + p$ est inférieure ou égale à $n-1$,

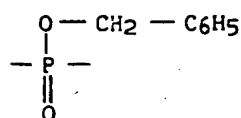
pour conduire, après déprotection éventuelle à un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



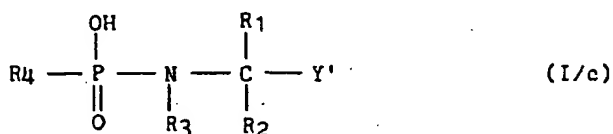
dans laquelle R_4 , B , m , X' , R_1 , R_2 , R_3 et Y' sont définis comme précédemment, dérivés de formule (I/a) et (I/b), que l'on peut écrire de manière simplifiée :



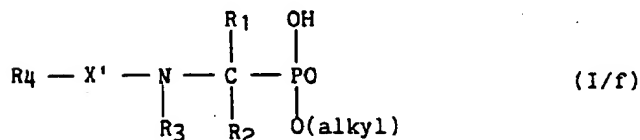
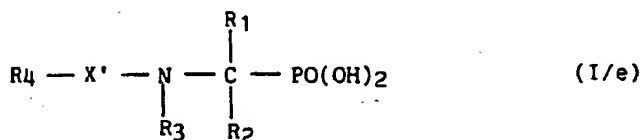
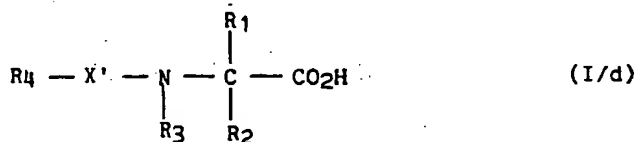
qui
a dans le cas où X' représente



peuvent être transformés par hydrogénation catalytique, en composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

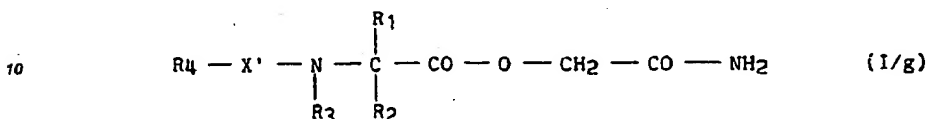


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et Y' ont la même signification que précédemment,
b dans le cas où Y' représente un groupement $-CO(alkoxy)$ ou $-PO(alkoxy)_2$ peuvent être saponifiés de manière totale ou partielle pour conduire respectivement aux composés de formules (I/d), (I/e) et (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
 c dans le cas où Y' représente un groupement $-CO_2H$ peuvent être transformés, en présence de carbonate
 de césium à l'aide de chloroacétamide, en composé de formule (I/g), cas particulier des composés de for-
 mule (I) :

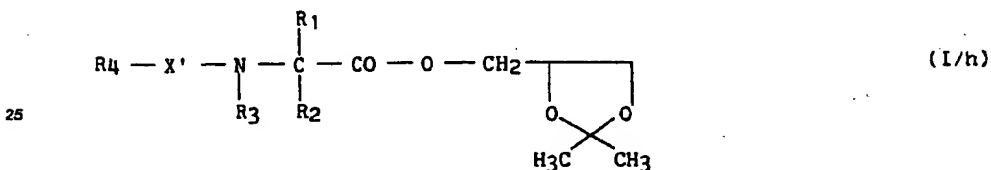
5



15

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X' ont la même signification que précédemment,
 d dans le cas où Y' représente un groupement $-CO_2H$,
 peuvent être estérifiés à l'aide d'isopropylidène glycérol, en composé de formule (I/h), cas particulier des
 composés de formule (I),

20

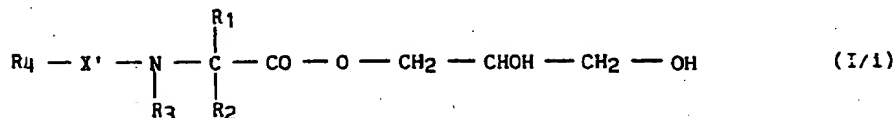


25

30

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment,
 dérivé de formule (I/h) qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé de formule (I/i),
 cas particulier des composés de formule (I)

35



40

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment,
 composés de formules (I/a) à (I/i) qui peuvent être purifiés, le cas échéant, par une technique classique de
 purification, dont les isomères peuvent être séparés selon une technique classique de séparation, et que l'on
 peut transformer en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

45

2/ Procédé de préparation selon la revendication 1 de la N-myrisioyl-3-carboxy-(1,2,3,4)-tétrahydroisoqui-
 noléine, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

3/ Procédé de préparation selon la revendication 1 de la N-myristoyl-(N'-benzyl)-histidine, de ses énan-
 tiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

50

4/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du 1-myristoylamino-2-phényléthanehydrogénophos-
 phonate d'éthyle, de ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement accep-
 table.

5/ Composé selon la revendication 1 qui est la N-(12-méthoxylauroyl)phénylalanine, ses énantiomères
 ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

55

EP 0 499 521 A1



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 92 40 0341

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X, D	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 410 (C-540)(3257) 28 Octobre 1988 & JP-A-63 146 851 (SHOZO SHOJI) 18 Juin 1988	1-5	C07D207/16 C07D233/54 C07D471/04 C07C233/47 C07C235/06 C07F9/38 C07F9/40 C07F9/30
X	EP-A-0 201 742 (SUNTORY LTD) * page 8; exemple 3 * * page 18; exemple 31 *	1-5	
X	EP-A-0 201 743 (SUNTORY LTD) * colonne 20; exemple 1 *	1-5	
X	EP-A-0 275 522 (HOECHST AG) *exemples 1,3-7,9,10,41; tableau I*	1-5	
A	EP-A-0 339 498 (AJINOMOTO INC.) * exemples *	1-5	
A	EP-A-0 348 942 (DAIICHI PHARM. CO.) * abrégé *	1-5	
A	CA-A-1 261 855 (A. PAQUET ET AL.) *tableau 2; revendications*	1-5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C07D C07C C07F A61K C12P C07K A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 22 AVRIL 1992	Examinateur FRELON D.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : artère-plus technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1501 (3.1) (P0402)